

Novo Nordisk A/S

| | | | |
|-------------------|-------------|-----------------|----------------------|
| Deres ref. | Dato | Vår ref. | Saksbehandler |
| | 21.09.2022 | 22/20904-2 | Christel Nyhus Bø |

VEDTAK – NOVO NORDISK PÅLEGGES Å STOPPE BRUK AV ULOVLIG REKLAME FOR SAXENDA

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften §13-4 fatter Legemiddelverket følgende vedtak: Novo Nordisk pålegges å stoppe bruk av ulovlig reklame for Saxenda.

Rettslig grunnlag

Legemiddelforskriften § 13-3 tredje ledd.

Sakens bakgrunn

Saken gjelder en reklameannonse for Saxenda (liraglutid) publisert over to sider i Tidsskrift for Den norske legeforening nummer 11/2022.

Med hjemmel i legemiddeloven §19, jf. legemiddelforskriften §§13-1 og 13-3, varslet Legemiddelverket den 1. september 2022 at vi ville vurdere å fatte vedtak om ulovlig markedsføring av Saxenda, pålegge stans av den ulovlige reklamen og offentliggjøre en beriktigelse.

Begrunnelsen var:

Slik figuren brukes i den aktuelle annonsen, bidrar den sammen med overskriften (SCALE: Fedme og prediabetes – 9,2 % endring i kroppsvekt fra baseline etter 1 år) til å gi et feilaktig og overdrevet inntrykk av den vektreduserende effekten man kan forvente ved bruk av Saxenda (liraglutid).

I stedet for å presentere de prespesifiserte endepunktene i studien «SCALE Obesity og Prediabetes», har Novo Nordisk i annonsen valgt å fremheve vektreduksjonen i en undergruppe av deltakerne.

I tillegg har Novo Nordisk i overskriften til figuren oppgitt vektreduksjon ved bruk av Saxenda uten å oppgi vektreduksjonen man fant i den gruppen som fikk placebo. Dette bidrar ytterligere til å gi et overdrevet inntrykk av effekten av Saxenda.



Det at figuren som brukes i annonsen er hentet fra SPC (der figuren står en sammenheng der hovedfunnene i studien er presentert først) betyr ikke nødvendigvis at figuren kan brukes i en annonse. Det forutsetter at elementet i sammenhengen bidrar til å gi et korrekt og balansert bilde av fordeler og ulemper ved legemidlet.

Legemiddelverket mente reklamen var villedende og i strid med legemiddelforskriften §13-3 tredje ledd som slår fast at reklame for et legemiddel skal: fremme rasjonell bruk av legemidlet ved å presentere det objektivt uten å overdrive dets egenskaper, og ikke skal være misvisende eller villedende.

Novo Nordisk fikk frist for å uttale seg til den 16. september 2022. Vi mottok svar fra Novo Nordisk den 8. september 2022.

Legemiddelverkets vurdering

Nordisk konkluderer slik i svaret som er datert den 8. september 2022:

Vi er enige med Legemiddelverket i at reklamen burde fremhevet de forutsetningene som ligger til grunn for figuren på en mer tydelig måte. Vi vil trekke denne versjonen av annonsen for fremtidig bruk, og i stedet utarbeide en ny versjon av der presiseringene kommer bedre frem. Men, i og med at all informasjonen som etterlyses er tilgjengelig i annonsen og i underteksten som hører til figuren, bestrider vi behovet for å publisere en beriktigelse.

Novo Nordisk har videre seks kommentarer til varselbrevet fra Legemiddelverket.

1. Novo Nordisk bestrider Legemiddelverkets påstand om at «Novo Nordisk ikke har brukt det predefinerte endepunktet (vektendring hos alle deltakere med bruk av Last observation carried forward)»

Novo Nordisk «erkjenner at det kunne vært tydeligere presisert at «Last observation carried forward» tilsvarer studiens «primære endepunkt», men vil understreke at terminologien samsvarer med benevnelsen som er benyttet i SPC.»

Novo Nordisk peker på at det predefinerte endepunktet (i.e. «det primære endepunktet», «hovedendepunktene») er markert i figuren «Last observation carried forward».

Videre peker Novo Nordisk på at «disse dataene («det predefinerte endepunktet») (er) de først presenterte effektdata i figurteksten («I Saxenda[®]-armen ble det observert en gjennomsnittlig vektreduksjon på (95% KI) - 8,0% og -2,6 % for placebogruppen». Disse tallene («-8,0% og «-2,6%») samsvarer med tallene i figuren, «Last observation carried forward».

Legemiddelverkets kommentar til punkt 1.

Legemiddelverket er klar over at Novo Nordisk har en tekst i liten skrift under figuren som presenterer de prespesifiserte endepunktene i «SCALE fedme og prediabetes» før funnene i undergruppen.

Men som vi kommenterte i varselbrevet er fremstillingen tung og forstyrres av at to parenteser «(95% KI)» er plassert på enn måte i teksten som ikke gir mening. I tillegg er teksten trykket med liten skriftstørrelse.

Se teksten under med de rettelsene Legemiddelverket mener er helt nødvendige for forståelsen:



«I studien SCALE: Fedme og prediabetes, ble 3731 personer med fedme (BMI \geq 30 kg/m²) eller overvekt (BMI > 27 kg/m²) og prediabetes ved screening behandlet med Saxenda® 3 mg eller placebo i ett år. Livsstilsintervensjoner i form av diett med energirestriksjoner og mosjonsveiledning var bakgrunns-behandling for alle pasientene. I Saxenda®-armen ble det observert en gjennomsnittlig vektendringreduksjon på (95% KI) -8,0% egmot -2,6 % for placebogruppen, en differanse på -5,4% (95% KI -5,8; -5,0). Hos pasienter som fikk Saxenda® og fullførte alle planlagte besøk (71,9%), ble det observert en vektendringreduksjon på (95% KI) -9,2%, en differanse på -5.7% føri forhold til placebogruppen (95% KI -6.3 til -5.1)^{2,3}»

Legemiddelverket erkjenner at vi i stedet for formuleringene «ikke brukt det predefinerte endepunktet» og «i stedet for å presentere de prespesifiserte endepunktene i studien» heller burde skrevet at Novo Nordisk «ikke har fremhevet det predefinerte endepunktet» og «i stedet for å fremheve de prespesifiserte endepunktene i studien».

2. Novo Nordisk bestrider Legemiddelverkets påstand om at «Novo Nordisk har ikke informert om at vekttapet på -9,2% var resultatet i en undergruppe av deltagerne (de som møtte opp til alle kontrollene, 71,9% av deltagerne)»

Novo Nordisk «erkjenner at teksten kunne vært formulert tydeligere, men bestrider at vi ikke har informert om at det aktuelle vekttapet på -9,2% var resultatet i undergruppen.»

Novo Nordisk viser til teksten med liten skrift under figuren der det står følgende «Hos pasienter som fikk Saxenda® og fullførte alle planlagte besøk (71,9%), ble det observert en vektreduksjon på (95% KI) - 9,2%» (vår understreking). Tallet «-9,2%» samsvarer med figurens «-9,2».

Legemiddelverkets kommentar til punkt 2.

Legemiddelverkets erkjenner at vi her burde brukt formuleringen «Novo Nordisk har ikke informert tydelig om at vektendringen på -9,2% var resultatet i en undergruppe av deltagerne (de som møtte opp til alle kontrollene, 71,9% av deltagerne)». Se ellers vår kommentar knyttet til lesbarhet og utforming av teksten under figuren under punkt 1.

3. Novo Nordisk bestrider Legemiddelverkets påstand om at «Figuren fremhever vektreduksjonen i undergruppen, mens «hovedendepunktene bare er markert med små rundinger»

Novo Nordisk skriver «Så vidt vi kan bedømme er punktene av samme størrelsesorden som det som er benyttet i tilsvarende figur i SPC (figur 1, avsnitt 5.1).»

Legemiddelverkets kommentar til punkt 3.

Legemiddelverket understreker at også når man bruker elementer fra preparatomtalen, er det en forutsetning at elementet brukes i reklamen på en måte som bidrar til å presentere legemidlet objektivt og uten å overdrive dets egenskaper.

Den som ser annonsen fra Novo Nordisk skal være våken og lese teksten med «liten skrift» nøye for å forstå at det er de to «små rundingene» til høyre i figuren som viser det primære endepunktet i studien, mens både overskriften til figuren og den kraftig trukne linjen i figuren viser vektreduksjonen i en undergruppe av deltakerne (de som fikk Saxenda og møtte til alle kontrollene).



4. Novo Nordisk kommenterer her deler av en setning i Legemiddelverket varselbrev, der hele setningen lyder: «Det er riktig at preparatomtalen i avsnitt 5.1 har en figur (Figur 1) som ligner den som er brukt i annonsen, men figuren i SPC har en figurtekst som sier tydelig at grafen viser observerte verdier for de pasientene som fullførte alle planlagt besøk – og figuren i SPC står i en sammenheng der man like over har en tabell som presenterer hovedendepunktene.»

Novo Nordisk skriver at de erkjenner at studiens primære endepunkt kunne vært presisert tydeligere, men understreker at figuren også viser dette.

Novo Nordisk skriver videre:

«Det er en viktig presisering at figuren i preparatomtalen i avsnitt 5.1 ikke bare er «en» figur, men at dette er den eneste figuren i SPC fra den aktuelle studien som viser endring i kroppsvekt fra baseline over tid. Vi har altså tatt utgangspunkt i den eneste relevante figuren fra den godkjente preparatomtalen når reklamen ble utformet.

Videre medfører det riktighet at figurteksten i SPC informerer om at figuren viser «Observerte verdier for pasienter som fullførte hvert planlagt besøk.» Dette gjør midlertidig også figurteksten i reklamen: «Hos pasienter som fikk Saxenda® og fullførte alle planlagte besøk (71,9%), ble det observert en vektreduksjon på (95% KI) - 9,2%» (vår understrekning). Det omtalte «-9,2%» i figurteksten samsvarer til tallet «-9,2» i figuren.

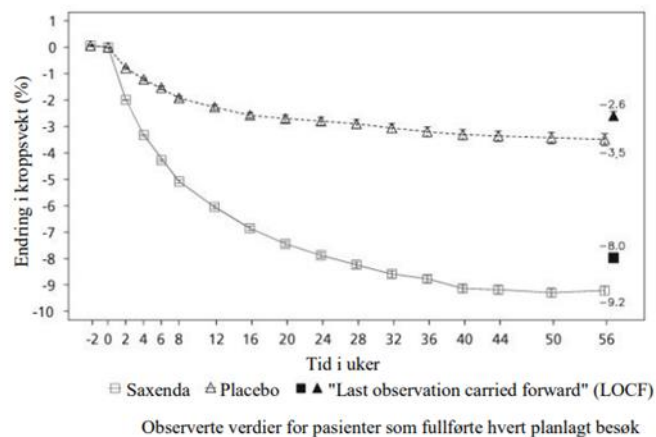
Legemiddelverkets kommentar til punkt 4.

Måten Novo Nordisk har brukt figuren på, bidrar etter Legemiddelverkets vurdering til at annonsen kan gi leseren et feilaktig og overdrevet inntrykk av den effekten man kan forvente ved bruk av Saxenda.

Det er minst tre problemer knyttet til denne bruken.

Hovedproblemet er at man bruker «Figur 1» fra preparatomtalen uten at det kommuniseres tydelig (i alle fall ikke så tydelig som det hadde vært mulig å gjøre) at figuren baserer seg på en post-hoc-analyse av en undergruppe av deltakerne i studien (de deltakerne som møtte til alle kontrollene).

Vi er klar over at Novo Nordisk har forsøkt å forklare sammenhengen mellom sub-gruppe-analysen figuren bygger på og det primære endepunktet i teksten under figuren. Men dette budskapet er skrevet med liten skrift og fremstillingen forstyrres av to parenteser «(95% KI)» som er plassert på en måte i teksten som ikke gir mening. Se kommentar til punkt 1.



Figur 1 Endring av kroppsvekt fra baseline (%) over tid i studie 1 (0-56 uker)

For det andre er det gjort flere endringer knyttet til figuren i annonsen i forhold til originalfiguren i SPC (over).

- I motsetning til i preparatomtalen har annonsen ikke en kort og tydelig figurtekst som understreker at figuren viser resultatene i en undergruppe av deltakere (de som møtte til alle kontrollene). For å forstå dette, må man lese teksten i avsnittet under figuren der det (med liten skrift) blir gjort rede for dette.
- I annonsen er kurven som viser vektutvikling i gruppen som fikk Saxenda markert med kraftig farge, mens linjen som viser vektutviklingen i placebogruppen er blek (i motsetning til figuren i preparatomtalen).

For det tredje er hensikten med denne figuren og post-hoc-analysen den bygger på, å illustrere når i behandlingsforløpet man så vektreduksjon. Denne post-hoc-analysen kan ikke brukes for å beskrive den vektreduserende effekten av Saxenda (til det skal man bruke de prespesifiserte primære endepunktene). Det er verd å merke seg at preparatomtalen ikke

angir konfidensintervall for forskjellen i vektreduksjon mellom behandlings- og placeboarmen i denne undergruppen.

5. Novo Nordisk kommenterer Legemiddelverkets påpekning av at «Figuren i SPC står i en sammenheng der man like over har en tabell som presenterer hovedendepunktene». Novo Nordisk erkjenner at hovedendepunktene «kunne vært presisert tydeligere, men bestrider at vi ikke har omtalt hovedendepunktene, som både er med i figuren, og figurteksten.»

Novo Nordisk skriver «I en reklame er det ikke alltid mulig å ha med fulle tabeller. Derfor tok vi utgangspunkt i den (eneste) figuren i SPC som presenterer vektendring over tid, og som i tillegg har med hovedendepunktene, («last observation carried forward»), samt at vi omtalte det primære endepunktet i figurteksten: «I Saxenda®-armen ble det observert en gjennomsnittlig vektreduksjon på (95% KI) - 8,0% og -2,6 % for placebogruppen, en differanse på -5,4% (-5,8; -5,0).»

Legemiddelverkets kommentar til punkt 5.

Her er vi ved sakens kjerne.

Legemiddelverket forstår at Novo Nordisk velger å illustrere den vektreduserende effekten av Saxenda med resultatene fra den klart største Fase 3- studien (SCALE Obesity og Prediabetes). Studien omtales som studie 1839 i EPAR og studie 1 i preparatomtalen. Men da er det en forutsetning at Novo Nordisk bruker de predefinerte primære endepunktene for å illustrere den vektreduserende effekten.

Ved bruk av denne grafen er det viktig at det kommer helt klart frem at dette er resultater for en sub-gruppe, og ikke gir inntrykk av at dette er resultat for det primære endepunktet for vektreduksjon.

Slik presenteres resultatene fra studien i Preparatomtalen: "

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_no.pdf

Tabell 4 Studie 1: Endringer fra baseline i kroppsvekt, glykemi og kardiometabolske parametere ved uke 56

| | Saxenda (N=2437) | Placebo (N=1225) | Saxenda vs. placebo |
|--|------------------|------------------|---------------------|
| Kroppsvekt | | | |
| Baseline, kg (SD) | 106,3 (21,2) | 106,3 (21,7) | - |
| Gjennomsnittlig endring ved uke 56, % (95 % KI) | -8,0 | -2,6 | -5,4** (-5,8; -5,0) |
| Gjennomsnittlig endring ved uke 56, kg (95 % KI) | -8,4 | -2,8 | -5,6** (-6,0; -5,1) |
| Andel pasienter med ≥ 5 % tap av kroppsvekt ved uke 56, % (95 % KI) | 63,5 | 26,6 | 4,8** (4,1; 5,6) |
| Andel pasienter med >10 % tap av kroppsvekt ved uke 56, % (95 % KI) | 32,8 | 10,1 | 4,3** (3,5; 5,3) |

Selv om hovedfunnene i studien er omtalt i annonsen i liten skrift under figuren, er vår vurdering at annonsen ikke løfter tydelig fram de forhåndsdefinerte primære endepunktene i studien.



Beskrivelsen av hovedfunnene i studien (de primære endepunktene) er gjemt bort i en tekst med liten skrift langt nede på siden, mens presentasjonen av en post-hoc-subgruppe-analyse får stor plass.

6. Novo Nordisk kommenterer Legemiddelverkets påstand om at «Fremstillingen (i figurteksten i annonsen) er tung og forstyrres av to parenteser «(95% KI)» er plassert på en måte i teksten som ikke gir mening.»

Novo Nordisk sier de er enige i at fremstillingen kunne vært tydeligere.

Novo Nordisk presiserer «at figurteksten også har som hensikt å tilfredsstillere Legemiddelforskriftens §13-7a: «relevant informasjon som er fyllestgjørende og som samsvarer med preparatomtale godkjent av Statens legemiddelverk. Vi har tatt med ytterligere informasjon i reklamens figurtekst, utover den figurteksten man finner i SPC, for å supplere med relevant informasjon («fyllestgjørende»). At totaliteten av informasjon dermed kan fremstå «tung» er dermed et dilemma, hvor man må tilstrebe å finne en balanse mellom «relevant informasjon» og for mye informasjon.»

Legemiddelverkets kommentar til punkt 6.

Legemiddelverket har tidligere under punkt 1 kommentert teksten under figuren som vi av flere grunner mener er vanskelig tilgjengelig.

Vi mener Novo Nordisk hadde andre og bedre muligheter for å tilfredsstillere

Legemiddelforskriftens krav om relevant informasjon som samsvarer med preparatomtalen. Det viktigste grepet hadde vært å utforme annonsen slik at den førtst og fremst presenterte den vektreduserende effekten av Saxenda uttrykt ved de predefinerte primære endepunktene – og bruke mindre plass på å beskrive post-hoc-subgruppe-analysen.

Legemiddelverkets oppsummering.

Legemiddelverket har merket seg at Novo Nordisk er enige med Legemiddelverket i at reklamen burde fremhevet de forutsetningene som ligger til grunn for figuren på en mer tydelig måte og at Novo Nordisk vil trekke denne versjonen av annonsen for fremtidig bruk, og i stedet utarbeide en ny versjon av der presiseringene kommer bedre frem.

Samtidig bestrider Novo Nordisk behovet for å publisere en beriktigelse siden Novo Nordisk mener at all informasjonen Legemiddelverket etterlyser er tilgjengelig i annonsen og i underteksten som hører til figuren.

Etter å ha vurdert innspillene fra Novo Nordisk, er Legemiddelverkets vurdering fortsatt at den aktuelle reklamen er villedende og i strid med legemiddelforskriften §13-3 ledd tre som slår fast at reklame for et legemiddel skal: a. fremme rasjonell bruk av legemidlet ved å presentere det objektivt uten å overdrive dets egenskaper, og b. skal ikke være misvisende eller villedende.

Studien “SCALE Obesity og Prediabetes” fant at bruk av Saxenda ga en vektendring utover det man fant i placebogruppen på minus 5,4 % (95 % konfidensintervall minus 5,8 til minus 5,0). Hovedinnvendingen mot den aktuelle reklamen er at Novo Nordisk ikke tydelig har



fremhevet de forhåndsdefinerte primære endepunktene når man lager en annonse for å illustrere den vektreduserende effekten av Saxenda.

I stedet har man brukt mye plass på å presentere en figur basert på data fra en post-hoc-subgruppe-analyse.

Slik figuren brukes i den aktuelle annonsen, kan den sammen med overskriften (SCALE: Fedme og prediabetes – 9,2 % endring i kroppsvekt fra baseline etter 1 år) gi leseren et feilaktig og overdrevet inntrykk av den vektreduserende effekten man kan forvente ved bruk av Saxenda (liraglutid).

Etter Legemiddelverkets vurdering har Novo Nordisk ikke gjort nok for å klargjøre at overskriften ikke reflekterer primære endepunkt i studien, men baserer seg på en post-hoc-analyse av en undergruppe av deltakerne. Dette forbeholdet fremgår ikke av overskriften. Overskriften relaterer heller ikke vektreduksjonen i behandlingsgruppen til vektreduksjonen i placebo-gruppen. Dette bidrar ytterligere til å gi et overdrevet inntrykk av effekten av Saxenda.

Novo Nordisk fremholder at man i teksten under figuren har forklart sammenhengen mellom sub-gruppe-analysen som overskriften og figuren bygger på og det primære endepunktet. Men dette budskapet har fått liten plass, teksten forstyrres av to parenteser som er plassert feil og er trykket med så liten skriftstørrelse at det er rimelig å anta at få lesere har fått med seg dette budskapet. Se Legemiddelverkets kommentarer til denne teksten under punkt 1.

Novo Nordisk peker på at figuren som brukes i annonsen er hentet fra SPC (der figuren står i en sammenheng der hovedfunnene i studien er tydelig presentert først). At en figur står i preparatomtalen betyr ikke nødvendigvis at figuren kan tas ut av sammenhengen den står i og brukes i en annonse. Det er en forutsetning at figuren brukes på en måte som bidrar til å gi et korrekt og balansert bilde av fordeler og ulemper ved legemidlet.

Legemiddelverket vurderer at reklamen er egnet til å gi et feilaktig og overdrevet inntrykk av den vektreduserende effekten man kan forvente ved bruk av Saxenda (liraglutid) og er følgelig i strid med legemiddelforskriften §13-3 tredje ledd. Novo Nordisk har opplyst at den aktuelle reklamen har vært brukt i mange sammenhenger – ved konsulentbesøk på legekontor, i møter, i brosjyrer og i annonser.

Legemiddelverket vurderer at fremstillingen i annonsen, kan ha bidratt til at leger har fått et overdrevet inntrykk av den vektreduserende effekten av Saxenda og at dette har medvirket til at rådgiving av pasienter og beslutninger om bruk kan ha skjedd på uriktig grunnlag.

Legemiddelverket meddelte i varselbrevet at vi ville vurdere krav om beriktigelse. Etter tilbakemeldingen fra Novo Nordisk forutsetter vi at de nye annonsene for Saxenda vil presentere de predefinerte endepunktene fra studien "SCALE Obesity and Prediabetes" tydelig, og at Novo Nordisk ved eventuell bruk av data fra sub-grupper gjør tydelig rede for dette. Vi har derfor konkludert med at det ikke er nødvendig å kreve beriktigelse.



Klagemulighet

Dette vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Fristen for klage er tre uker fra mottak av dette vedtaket. Klagen sendes Statens legemiddelverk. Det vises til vedlagt klageskjema for ytterligere opplysninger vedrørende klage.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Kathrine Heggset
Rådgiver

Christel Nyhus
Seniorrådgiver

Dokumentet er elektronisk godkjent og har ikke håndskrevne signaturer.